BEITRÄGE ZUR KENNTNIS DER UROBILINURIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE,

WELCHE MIT GENEHMIGUNG

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG

AM MONTAG, DEN 25. APRIL 1910, $11^{3}/_{4}$ UHR S. T.

ÖFFENTLICH VORTRAGEN WIRD

KURT PEIN,
APPROB. ARZT AUS BERLIN.

ACAD. MEDIC. BIBL.

Halle a. S.
Buchdruckerei von Karl Pritschow, Bernburger Str. 28.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Prof. Dr. Schmidt.

Harnack, z. Dekan.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548101_0090

Urobilin oder Hydrobilirubin ist ein normalerweise nur im Dickdarm vorkommender Farbstoff. Er ist mit dem Bilirubin, dem Hauptfarbstoff der Galle, nahe verwandt und entsteht aus diesem durch Entziehung von Sauerstoff. Diese Reduktion schreibt man der Tätigkeit der Darmbakterien zu. In der Tat ist es gelungen, Bilirubin in Lösungen zu Urobilin zu reduzieren, wenn man es bestimmten Bakterienkulturen zusetzte und zwar sowohl anaerob als auch unter Luftzutritt. Besonders Fäulniserreger erwiesen sich als geeignet zu dieser reduzierenden Tätigkeit. Auch durch chemische Reduktionsmittel, z. B. durch Natriumamalgam, war es gelungen, Bilirubin in Urobilin überzuführen. Daß im Darme die Reduktion durch Bakterien herbeigeführt wird, wird deswegen angenommen, weil beim Foetus und Neugeborenen, deren Darm steril ist, die Umwandlung des Bilirubins nicht statthat, sich vielmehr nur Bilirubin, aber kein Urobilin im Darme vorfindet. Es wurde zwar vor nicht zu langer Zeit ein Fall beschrieben, wo Urobilin im Foetaldarm gefunden wurde; jedoch konnte angenommen werden, daß es aus dem mütterlichen Blute stamme, das mit Urobilin überladen

war, daß es also in der Placenta durch Diffusion in das kindliche Blut und damit in die Leber und den Darm gelangt sei.

Immerhin kann man nicht völlig von der Hand weisen, daß bei der Bilirubinreduktion im Darme des Erwachsenen eine Fermentwirkung im Spiele ist, die beim Foetus und Neugeborenen vielleicht noch nicht ausgebildet ist. Diese Frage ist erklärlicherweise nicht leicht zu lösen, da es schwer halten wird, die Bakterien im Darme abzutöten oder zu entfernen, ohne gleichzeitig eine Zerstörung oder mindestens eine chemische Beinflussung des Gewebes und so der Fermentwirkung herbeizuführen, die die Untersuchungsresultate trüben kann. Die bisher darüber angestellten Versuche sind nicht als einwandsfrei anerkannt.

Außer im Darme kommen Spuren von Urobilin auch in der Galle vor, etwas reichlicher das Urobilinogen, eine sauerstoffärmere Vorstufe des Urobilins. Urobilinogen findet sich in ganz geringen Mengen auch im normalen Harn und wird in demselben beim Stehen an der Luft in die höhere Oxydationsstufe, das Urobilin, übergeführt. In beiden Fällen ist nach der ziemlich allgemein akzeptierten Ansicht Fr. Müllers das Darmurobilin das Ausgangsmaterial, und der Transport geschieht auf dem Wege der Resorption.

Während sich aber normaler Weise Urobilin im Harne fast garnicht, Urobilinogen nur in ganz geringen Quantitäten findet, tritt unter pathologischen Verhältnissen häufig eine starke Ausscheidung beider Körper mit dem Urine ein. Praktisch wichtiger ist der Nach-

weis des Urobilins, da man ja den Urin nicht immer sofort untersuchen kann, nachdem er gelassen ist, und bei späterer Untersuchung nicht mehr sagen kann, welche Menge des Urobilins als solches mit dem Urin entleert wurde, und welche nachträglich darin durch Oxydation an der Luft aus dem Urobilinogen entstanden ist. Man tut daher gut, bei quantitativen Harnurobilinmessungen so lange zu warten, bis alles Urobilinogen oxydiert ist, und unter der Gesamtmenge des Urobilins die Summe des ausgeschiedenen Urobilins und Urobilinogens zu verstehen. Nach diesem Gesichtspunkte bin auch ich bei den weiter unten angeführten Bestimmungen verfahren. Desgleichen erscheint es nach dem Gesagten praktisch, als Urobilinurie den Zustand der Ausscheidung von Urobilin und pathologisch vermehrtem Urobilinogen im Harne zu bezeichnen.

Da pathologische Urobilinurie gar keine seltene Erscheinung ist, hat man sich schon vielfach mit ihr beschäftigt und natürlich auch die Frage aufgeworfen: Woher stammt denn nun dies Urobilin? Ist es auch nur durch Resorption aus dem Darm in den Harn gelangt, wie das normale Urobilinogen, oder hat es andere Entstehungsursachen? Eine Einigung über diesen Punkt ist bisher noch nicht erzielt worden, und verschiedene Theorieen stehen sich schroff gegenüber. Sie sind teils auf Beobachtungen am Krankenbett, teils auf Experimente begründet.

Eine der aufgestellten Theorieen ist die haematogene, die die Bildung des im Harne unter pathologischen Bedingungen auftretenden Urobilins in das Blut und Gefäßsystem verlegt. Begründet ist diese Auffassung

durch die häufige Beobachtung von Urobilinurie bei Erkrankungen des Blutes, bei cythaemolytischen Prozessen, bei Kreislaufstörungen und bei Resorption von Extravasaten und haemorrhagischen Ergüssen; unterstützt wird sie durch die Möglichkeit, experimentell aus Blut Urobilinogen darzustellen, durch das Vorkommen von Urobilinogen im Leichenblute und durch die häufige Beobachtung von Urobilin in hydropischen Ergüssen der großen Körperhöhlen.

Indessen erscheint diese Auffassung trotzdem gekünstelt; denn wenn man bedenkt, wie eng die Beziehungen zwischen Blut- und Gallenfarbstoffen sind, insofern ja letztere die Abbauprodukte der ersteren darstellen, scheint es mir einfacher, anzunehmen, daß durch die Überschwemmung der Leber mit dem durch die pathologischen Prozesse freigewordenen Blutfarbstoffe dieses Organ der natürlichen Aufgabe nicht mehr gewachsen ist, gleichzeitig Blutrot in Bilirubin zu verwandeln und das durch die Pfortader zugeführte, aus dem Darme stammende Urobilin wieder auszuscheiden, und daß dadurch dann Urobilin in den Kreislauf gelangt, welches unter normalen Verhältnissen von der Leber wieder in die Gallenkapillaren sezerniert worden wäre. Das Vorkommen von Urobilinogen im Leichenblute endlich kann als postmortale Veränderung gar nichts beweisen, wird übrigens auch als ständig vorkommend von einigen Autoren bestritten, die behaupten, es sei im Leichenblute nur nachzuweisen, wenn intra vitam Urobilinurie bestand.

Eine andere Annahme verlegt die Bildungsstätte des Urobilins in die Gewebe, besonders in die Haut

und in die Nieren. Sie basiert auf dem häufigen Auftreten von Urobilinurie bei bestehendem Ikterus. Die Anhänger dieser Theorie nehmen an, daß die Gewebe das sie umspülende Bilirubin, unter Umständen sogar direkt Blutfarbstoff zu Urobilin reduzieren, und daß dies dann ausgeschieden werde.

Diese Theorie wird am heftigsten bekämpft. Es ist ja auch nicht einzusehen, warum die Gewebe gerade auf das Bilirubin diesen reduzierenden Einfluß ausüben sollen, während sie im Übrigen keine stärker reduzierenden Funktionen haben, oder warum Gewebe, die sonst mit Blutumbildung nichts zu tun haben, plötzlich die Rolle übernehmen sollen, aus Blutfarbstoffen Urobilin zu bilden. Der früher angenommene Urobilinikterus wird nach neuerer Forschung bestritten. Ikterus soll nur durch Bilirubin hervorgerufen werden können. Das Vorkommen von Urobilinurie bei Ikterus ist nicht aufzufassen als Folge der Reduktion des in den Geweben lagernden Bilirubins, sondern als sekundäre Folge einer Leber- und Gallengangerkrankung, von der weiter unten ausführlicher die Rede sein wird. Was speziell die Nieren betrifft, so stützt sich die Annahme, daß in ihnen das Urobilin entstünde, auf die Beobachtung von Urobilin im Harne bei Fehlen desselben im Blute. Doch liegt hier wohl ein technischer Fehler vor, der auf der Schwierigkeit beruht, die sich beim Nachweis von Urobilin in den relativ kleinen zur Verfügung stehenden Blutmengen (gegenüber der großen Harnmenge) ergeben hat, bevor feinere jetzt gebräuchliche Methoden bekannt waren. Experimentell ist es jedenfalls nie gelungen, bei Durchspülung

überlebender Nieren mit urobilinfreiem resp. bilirubinhaltigem Blute Urobilinurie zu erzeugen.

Während die beiden eben skizzierten Theorieen im Laufe der Jahre mehr und mehr an Bedeutung verloren haben, stehen sich die beiden folgenden gegenwärtig mit größter Entschiedenheit gegenüber und finden beide die wärmsten Anhänger und Verteidiger.

Die erste dieser beiden Auffassungen behauptet, das im Harne pathologisch auftretende Urobilin werde in den Zellen der Leber an Stelle des Bilirubins erzeugt, also die Leberzellen besäßen in diesem Falle nicht die nötige Energie, die Umwandlung des Haemoglobins in das normale Produkt, das Bilirubin, herbeizuführen. Die dabei zu Tage tretende mangelnde Oxydationsfähigkeit des Organs kann dann verhältnismäßig einfach so erklärt werden, daß man annimmt, es werde selbst im ganzen durch das Blut nicht genügend mit Sauerstoff gespeist. Mit anderen Worten: ein Sauerstoffmangel in der Leber ist die Ursache für das Auftreten von Urobilinurie. Dieser 0-Mangel kann nun bedingt sein durch eine mangelnde Arterialisierung des Blutes überhaupt bei Erkrankungen des Herzens und Gefäßsystems oder der Lungen, oder aber durch lokale Stauungserscheinungen im Gebiete der Leber allein, wie sie bei interstitiellen entzündlichen Lebererkrankungen oder bei Tumoren in der Leber oder in ihrer Nähe vorkommen.

Auch diese Theorie ist teils auf Beobachtungen am Krankenbett, teils auf Experimente zurückgeführt. Was den ersten Punkt angeht, so habe ich ihn ja im

Vorhergehenden schon gestreift. Tatsächlich tritt bei den geschilderten Zuständen, bei denen dann das Leberparenchym leicht degeneriert, oft genug Urobilinurie auf. Ganz besonders wird in der Literatur ein Fall als Beweis angeführt, bei dem ein völliger Verschluß des Ductus choledochus durch ein Carcinom bestand und trotzdem Urobilin im Harne nachweisbar war. Da hier dem Darme gar keine Galle zufließen konnte, konnte auch dies Urobilin nicht aus dem Darme stammen. Es bleibt in diesem Falle nach Ausschluß der beiden ersten Theorieen der haematogenen und histogenen Entstehung des Harnurobilins nach Ansicht der Anhänger dieser hepatogenen Anschauung nur das Leberparenchym übrig als Bildungsstätte des Urobilins und zwar in der Weise, daß es eben Urobilin statt Bilirubin in die Gallenkapillaren sezernierte, das dann bei der herrschenden Gallenstauung in den Kreislauf geriet. Die Experimente der Anhänger der hepatogenen Theorie haben zum größten Teil diese Beobachtungen am Krankenbett nachzuschaffen versucht mittels Anlegen von Gallenfisteln, Unterbindungen des Ductus choledochus und mittels künstlich durch Intoxikationen hervorgerufener Entzündungsprozesse in der Leber. Es wurden dann die Excrete sowie die Galle auf die Gallenfarbstoffe untersucht, und aus dem Ergebnis glaubte man die verfochtene Anschauung beweisen zu können.

Allein auch diese Experimentalbeweise waren nicht so zwingend, daß sie nicht den Angriffen der Verteidiger der letzten Theorie ausgesetzt wären, der intestinalen, die ich nun noch zu erwähnen habe. Sie

behauptet, alles Urobilin im Harne, auch das unter pathologischen Verhältnissen auftretende, stamme aus Bilirubin, das den Reduktionsvorgang im Darme durchgemacht hat. Dieser spielt sich, wie oben erwähnt, normaler Weise nur im Dickdarm ab, kann aber unter krankhaften Bedingungen auch im Dünndarm vor sich gehen. Wie dieses Darmurobilin nun in den Kreislauf resp. Urin gelangt, erklärt man sich folgendermaßen: Das im Darm befindliche Urobilin wird, soweit es nicht mit den Faeces ausgeschieden wird, durch das Pfortadersystem der Leber wieder zugeführt. Ausgenommen davon sind nur die kleinen Mengen, welche durch die Venae haemorrhoidales inferiores direkt in die Vena cava und von dort als Urobilinogen in den Urin gelangen. Normalerweise wird das Urobilin vom Parenchym der Leber zurückgehalten und durch die Galle wieder dem Darme zugeführt. Tritt es statt dessen in den Kreislauf über und damit im Urin auf, so muß eine Störung in diesem Mechanismus bestehen. Diese liegt erstens vor, wenn Urobilin schon in sehr hohen Darmabschnitten auftritt und dann in solchen Mengen resorbiert wird, daß die Leber es nicht völlig zurückzuhalten und zu reoxydieren vermag, zweitens bei offenem Ductus venosus Arantii, da ja dann der Umweg durch die Leber vermieden wird und das Darmurobilin in den großen Kreislauf direkt hineingeleitet wird. Ferner kann es bei Stauung im Pfortadergebiet zur Bildung eines Collateralkreislaufes kommen, durch den dann gleichfalls das Urobilin der Leber entzogen werden kann. Endlich und das ist praktisch der wichtigste Fall könnten Störungen

im Kreislauf des Urobilins eintreten bei Entzündungen und degenerativen Prozessen des Leberparenchyms selbst, das dann das zugeführte Darmurobilin nicht zurückzuhalten und in die Gallenkapillaren abzuführen vermag, sondern ungehindert in den Kreislauf passieren läßt. Dasselbe könnte eintreten bei starkem Blutzerfall, wenn dadurch das Parenchym der Leber zu stark in Anspruch genommen ist mit der Bildung von Bilirubin aus Blutrot, so daß es das vom Darme zugeführte Urobilin nicht mehr aufzunehmen vermag. Eventuell könnten auch die reduzierenden Bakterien in die Gallengänge selbst eindringen und schon hier ihre Tätigkeit entfalten, so daß überhaupt kein Bilirubin in die Galle gelangt, sondern nur Urobilin. Man spricht im letzteren Falle von cholangiogenem Urobilin. Tritt unter solchen Umständen eine Behinderung des Gallenabflusses hinzu, so kann Urobilinurie hervorgerufen werden anstatt oder neben Bilirubin-Ikterus.

Eine äußerst feinsinnige biologische Betrachtung schließt sich hieran an. Da nämlich Urobilin, ohne Schaden im Organismus zu verursachen, den Kreislauf passiert, Bilirubin dagegen leicht zu einer Irritation der Gewebe führt, so ist die Leber bei Überlastung bestrebt — so nimmt man an — möglichst alles Bilirubin zurückzuhalten, dafür aber das Urobilin in die Blut- oder Lymphkapillaren diffundieren zu lassen.

Bei völligem Abschluß der Galle vom Darm kann, so behaupten die Verfechter der intestinalen Theorie weiter, nur noch in den ersten Tagen nach Auftreten des Verschlusses Urobilinurie bestehen, solange noch Urobilin im Darme vorhanden ist, andernfalls ist eine

Infektion der Gallenwege anzunehmen, oder das Urobilin stammt aus vorher entstandenen und jetzt resorbierten urobilinhaltigen Ergüssen. Infolge der Möglichkeit, so aus rein mechanischen und anatomischen Gründen die Urobilinurie zu erklären, weisen die Anhänger der intestinalen und cholangiogenen Theorie die hepatogene zurück, bei der man eine anormale Funktion der Leberzellen annehmen muß.

Noch manch andere Beweise für und wider die einzelnen Auffassungen sind angeführt worden. Doch glaube ich, die wichtigsten mitgeteilt zu haben, und es erübrigt sich wohl im Rahmen dieser Darstellung, die ja nur einen kurzen Überblick über den Stand der ganzen Frage geben soll, alle zu erwähnen. Das Eine ist ja zur Genüge ersichtlich, daß sich die Autoren über die Entstehung des Harnurobilins noch keineswegs einig sind, und daß noch manches dabei exakter wissenschaftlicher Erklärung bedarf.

Daher wird die Mitteilung des folgenden Falles von Interesse sein, den ich in der Hallenser medizinischen Poliklinik und später in der Klinik zu beobachten Gelegenheit hatte. Mich selbst hat er noch zu einigen kleinen Experimenten veranlaßt, die ich dann anschließend mitteilen will.

Ein zwölfjähriger Junge kommt zur Behandlung mit der Angabe, daß seit einigen Tagen sein Urin rot aussehe. Der Patient stammt aus völlig gesunder Familie. Er soll keinerlei Krankheiten durchgemacht haben, nur als kleines Kind soll er einige Male von Krämpfen befallen worden sein, deren Natur nicht

mehr genau zu ermitteln ist. Er fühlt sich auch zur Zeit durchaus gesund, hat guten Appetit und gute Verdauung. Lediglich die rote Färbung des Urins veranlaßte seine Mutter, mit ihm zur Sprechstunde in die Poliklinik zu kommen.

Der Junge ist seinem Alter entsprechend gut entwickelt. An seinen Organen lassen sich keinerlei pathologische Veränderungen feststellen. In der Gegend der Leber, die nicht vergrößert ist, gibt er an einer ganz circumskripten Stelle, die etwa der Gallenblase entspricht, mäßige Druckempfindlichkeit an. Ikterus besteht nicht, soll auch nach Angabe der Mutter, auf die man sich verlassen kann, in den vorhergehenden Tagen und Wochen nie bestanden haben. Fieber ist nicht vorhanden. Der frisch gelassene, völlig klare Urin zeigt eine rosa Färbung bei durchfallendem Lichte, eine grüne bei auffallendem. Ich kann hinzufügen, daß der Blutbefund normal war sowohl nach Zahl, Form und Färbbarkeit der Blutkörperchen als auch nach dem Haemoglobingehalt.

Die Farbe des Urins war durch Urobilin bedingt, wie durch die deutlicher werdende Fluoreszenz bei Zusatz von Zinkacetat und von Zinkchlorid zum Amylalcoholextrakt, sowie durch das spektroskopische Verhalten — Absorptionsstreifen zwischen den Linien b und F — bewiesen wurde. Da die Fluoreszenz, die ja eigentlich erst nach Zusatz der genannten Reagentien auftreten soll, zum Teil schon ohne diese bestand, konnte sie allein einen strikten Beweis nicht liefern. Doch gaben andere Farbstoffe, z. B. Eosin, dessen Lösung die Urinfarbe entsprechen konnte, nicht die-

selben Fluoreszenzerscheinungen und andere Absorptionsstreifen. Bakterien, die eine Opaleszenz hätten bewirken können, waren nach Angabe des kgl. Untersuchungsamtes nicht vorhanden.

Eigenartig an dem Falle war die Färbung des Urins, die gewöhnlich bei Urobilingehalt bräunlich ist. Nicht minder merkwürdig erschien es, daß sich keine Krankheitsursache finden ließ, die die Urobilinurie erklärte; denn die ganz geringe Druckempfindlichkeit der Lebergegend konnte wohl nicht das einzige Zeichen einer Lebererkrankung sein, die eine solche Urobilinurie verursachen konnte, bei deren Zustandekommen große Bezirke der Leber Veränderungen aufweisen müßten. Auch im Laufe der weiteren Beobachtung konnte keine Organerkrankung festgestellt werden. Nach den im Anfange dieser Arbeit ausgeführten theoretischen Betrachtungen läßt sich in diesem Falle die Urobilinurie nur dadurch erklären, daß man eine Infektion der Gallengänge annimmt, die dort die Bildung von Urobilin statt Bilirubin veranlaßte, und daß gleichzeitig irgend ein Abflußhindernis den Übertritt von Urobilin in die Gewebe verursachte. Die Schmerzhaftigkeit in der Gegend der Gallenblase und der außerordentlich hohe Urobilingehalt des Harnes sprachen auch für eine Infektion der Gallengänge. Es lag also die cholangiogene Form der Urobilinurie vor.

Therapeutisch wurde nur diätetisch vorgegangen. Nach zwei Tagen war die rosa Färbung des Urins verschwunden; derselbe war wieder normal gefärbt und zersetzte sich an der Luft sehr bald. Er enthielt nur noch wenig Urobilin, wenigstens nach dem ge-

ringen Grade der Fluoreszenz gegenüber den Tagen vorher zu schließen. Es sollte nun meine Aufgabe sein, die Urobilinurie künstlich wieder hervorzurufen.

Ich benutzte dazu zunächst verschiedene Diäten, um zu sehen, ob die Urobilinausscheidung im Harne vielleicht auf einer Schädigung durch irgendwelche Speisen beruhe. Auf Milch- und Suppendiät sah ich den Urobilingehalt des Urins abnehmen. Der Patient erhielt darauf vorwiegend Fleischnahrung, und zwar wurde er angewiesen, möglichst viel Blutwurst zu essen, weil ihm so relativ wenig verändertes Haemoglobin in großer Menge ohne Schwierigkeit beigebracht werden konnte, wodurch ich in dem oben ausgeführten Sinne eine Überlastung der Leber zu erzielen hoffte. Bei dieser Diät machte sich wirklich — nach der Fluoreszenz zu schließen — wieder ein Ansteigen des Urobilingehaltes im Urin bemerkbar. Als der Patient drei Tage lang die Kost eingehalten hatte, stellte Herr Professor Schmidt in liebenswürdiger Weise ein Bett in der Klinik zur Verfügung, wofür ich auch an dieser Stelle nochmals meinen besten Dank aussprechen möchte. Ich war nunmehr sicher, daß die vorgeschriebene Diät genau eingehalten wurde, und daß ich allen Urin und auch Kot zur Untersuchung bekam, so daß auch quantitative Urobilinbestimmungen angestellt werden konnten, deren Ausführung leider in der ersten Zeit der poliklinischen Behandlung nicht möglich war.

In den beiden letzten Tagen der poliklinischen Beobachtung — also bei Fleischkost — begann ich aber dieselben schon. Ich fand dabei folgende Werte:

19. III. 08 Urinmenge 650 ccm
Urobilingehalt 0,0591 g
Faecesmenge 125 g
Urobilingehalt 0,2045 g
20. III. 08 Urinmenge 650 ccm
Urobilingehalt 0,0681 g
Faecesmenge 250 g
Urobilingehalt 0,1128 g

Am 21. III. 08 erhielt der Patient gemischte Nahrung. Es ergab sich während dieses Tages:

Urinmenge 550 ccm
Urobilingehalt 0,1110 g
Faecesmenge 195 g
Urobilingehalt 0,1754 g

Es folgte nun während der nächsten drei Tage eine Kost, die vorwiegend aus Fleisch bestand; nur ein wenig Brot wurde daneben verabreicht. Die Untersuchungen zeigten während dieser drei Tage:

22. III. 08 Urinmenge 1000 ccm
Urobilingehalt 0,068 g
Faecesmenge 135 g
Urobilingehalt 0,1530 g
23. III. 08 Urinmenge 1750 ccm
Urobilingehalt 0,2396 g
Faeces —
24. III. 08 Urinmenge 765 ccm
Urobilingehalt 0,1726 g
Faeces —

Es wurde nun wegen der eingetretenen Obstipation einige Male Brustpulver gegeben. Während der

nächsten drei Tage wurde der Patient auf fleischfreie Kost gesetzt unter völliger Vermeidung von animalischem Eiweiß. Die Untersuchungen stellten sich folgendermaßen dar:

25. III. 08 Urinmenge 850 ccm
Urobilingehalt 0,1624 g
Faecesmenge 165 g
Urobilingehalt 0,1934 g

26. III. 08 Urinmenge 750 ccm
Urobilingehalt 0,3473 g
Faeces —

27. III. 08 Urinmenge 785 ccm
Urobilingehalt 0,3116 g
Faecesmenge 230 g
Urobilingehalt 0,2473 g

Am 28. und 29. III. wurden je 0,05 g Bilirubin, das von Merck-Darmstadt bezogen war, in Oblate per os gegeben. Der Patient erhielt dabei gemischte Nahrung. Es ergaben sich folgende Resultate:

28. III. 08 Urinmenge 1135 ccm
Urobilingehalt 0,1173 g
Faeces —

29. III. 08 Urinmenge 1030 ccm
Urobilingehalt 0,1042 g
Faecesmenge 235 g
Urobilingehalt 0,3007 g

30. III. 08 Urinmenge 850 ccm
Urobilingehalt 0,0974 g
Faecesmenge 125 g
Urobilingehalt 0,2896 g

31. III. 08	Urinmenge 1145 ccm
	Urobilingehalt 0,0791 g
	Faecesmenge 140 g
	Urobilingehalt 0,2031 g
1. IV. 08	Urinmenge 1000 ccm
	Urobilingehalt 0,0668 g
	Faeces —
2. IV. 08	Urinmenge 1275 ccm
	Urobilingehalt 0,0587 g
	Faeces —

Der Patient wurde dann entlassen. Er kam noch wiederholt zur Untersuchung. Nach 14 Tagen war die Urobilinurie völlig verschwunden und ist während weiterer 4 Wochen bei gelegentlichen Untersuchungen nie wieder gefunden worden.

Aus diesen quantitativen Urobilinbestimmungen ergaben sich ganz interessante Resultate. Einmal wird durch sie die schon früher gemachte Beobachtung bestätigt, daß der Urobilingehalt der Faeces und des Urins in keinem direkten Verhältnisse zu einander stehen, d. h., bei bestehender Urobilinurie ändert sich der Urobilingehalt des Harnes nicht entsprechend dem der Faeces, wenn auch die sichere Beurteilung durch die eingetretene Obstipation in den späteren Versuchstagen erschwert wurde. Andererseits ist zu bemerken, daß nach zweitägiger Stuhlverhaltung bei Fleischkost der am dritten Tage entleerte Stuhl nicht mehr Urobilin enthielt, als die täglich entleerten Stühle. Auch im Harne tritt bei Obstipation keine Urobilinvermehrung auf, wie ganz deutlich die Untersuchungen am 1. und 2. April zeigen; denn bei der zweitägigen Stuhl-

verhaltung fallen die Urobilinwerte weiter, entsprechend der Diätform. Hiernach ist das Ansteigen der Harnurobilinmenge bei der Obstipation am 23. und 24. März nicht auf diese, sondern auf die Fleischkost zu beziehen.

Sodann ergibt sich ein regelmäßiges Ansteigen und Abfallen des Urobilingehaltes — aber nicht in prozentualem Verhältnisse in Faeces und Urin — je nach Art der Ernährung. Bei eiweißreicher Fleischnahrung steigen die Urobilinwerte und erreichen am zweiten und dritten Tage nach Beendigung der Fleischkost, deren Exkrete ja den letzten Schlacken der Fleischnahrung entsprechen, ihren Höhepunkt, um bei der fleischfreien Diät rapide zu fallen.

Die Darreichung von Bilirubin endlich macht sich durch eine ziemlich beträchtliche Steigerung des Urobilins in den Faeces geltend; gleichzeitig sinkt der Urobilingehalt im Urin, der eiweißfreien Kost entsprechend.

Die quantitativen Urobilinbestimmungen wurden nach der von Mehu zuerst angegebenen, später ein wenig modifizierten Methode ausgeführt. Von den gut durchgerührten Faeces oder von dem Urin — nach Umbildung alles Urobilinogens in Urobilin — wird ein abgewogener resp. abgemessener Teil mit einer Lösung (im Verhältnis 100 : 30), die aus 1 Vol. gesättigter Chlorbaryumlösung und 2 Vol. gesättigtem Barytwasser besteht, aufgekocht. Die Masse wird filtriert und im Filtrat das überschüssige Baryt durch Natriumsulfat gefällt. Dann wird Schwefelsäure bis zur neutralen Reaktion zugesetzt. Nach abermaliger Filtration wird

die Flüssigkeit mit Ammonsulfat gesättigt. Nach 24 Stunden wird filtriert und der Rückstand nach mehrmaligem Waschen mit konzentrierter Lösung von Ammonium sulfuricum getrocknet. Darauf wird er mit einer Mischung von einem Teil Äther und zwei Teilen Alkohol, die mit etwas Schwefelsäure versetzt ist, in der Wärme unter Benutzung eines Kondensationsrohres ausgezogen. Diese Lösung wird dann mit Chloroform vermischt und mit etwa dem doppelten Volumen Wasser im Scheidetrichter geschüttelt. Nachdem sich darin später das Chloroform, in welches das gesamte Urobilin übergeht, abgesetzt hat, wird es abgelassen. Nach Verdunstung des Chloroforms wird das zurückbleibende Urobilin gewogen.

Da bei dieser recht komplizierten Methode, zumal bei den kleinen Gewichtsmengen, leicht Fehler unterlaufen können, so wurde in der Weise vorgegangen, daß dreimal mit der gleichen Gewichtsmenge des betreffenden Urines und Kotes die Untersuchung angestellt wurde. Wenn die drei Resultate in den ersten drei Dezimalstellen übereinstimmten, nahm ich sie als richtig an. Die vierten Dezimalstellen stimmten nie überein; ich habe sie nur als Mittel der drei Resultate zur weiteren Berechnung des Gesamtgehaltes der Exkrete an Urobilin verwandt, um beim Gesamtwert die dritte Stelle noch einigermaßen richtig zu haben.

Im Laufe der Beobachtung und Behandlung des Falles gelang es also wohl, durch Darreichung von Fleischkost die Urobilinurie in stärkerem Maße wieder hervorzurufen, jedoch wurde stets nur eine mehr oder minder sattbraune Färbung des Urins erzielt und

niemals wieder die im Anfang bestehende rosarote, von vornherein fluoreszierende Färbung.

Gerade die Unklarheit in der Aetiologie des Falles, die im Anfang bestand, insofern eine Erkrankung im Gebiete der Leber oder Pfortader durch die physikalischen Untersuchungsmethoden nicht nachweisbar war, veranlaßten mich, einige kleine Versuche anzustellen, die sich mit der Frage beschäftigten, ob außerhalb des Darmes, der Leber und Gallengänge Urobilin im Körper aus Bilirubin gebildet werden kann.

Den ersten Versuch machte ich an einem Kaninchen. Ich stellte mir unter Zusatz eines Tropfens Natronlauge eine wässrige Lösung von 0,01 Bilirubin her. Zu sämtlichen Versuchen benutzte ich das von Merck bezogene Bilirubin. Die Lösung, die nach bakteriologischer Untersuchung — dieselbe wurde in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. Kathe ausgeführt — steril war, injizierte ich in die Ohrvene eines Kaninchens, dessen Urin längere Zeit vorher ständig auf Bilirubin und Urobilin mit negativem Ergebnisse untersucht worden war. Der Urin wurde nun ständig weiter daraufhin beobachtet. Am sechszehnten Tage nach der Injektion trat eine geringe Ausscheidung von Bilirubin auf, kenntlich an einem schmalen blaßgrünen Ringe bei der Gmelinschen Probe. Während der übrigen Tage war niemals Bilirubin oder Urobilin nachweisbar, auch keine Vermehrung des Urobilinogens, auf welches stets noch besonders untersucht wurde mittels Dimethylaminobenzaldehyd, womit es eine rote Färbung des Urins verursacht. Es scheint mir gezwungen, dieses Harnbilirubin am sechszehnten Tage auf das injizierte

Bilirubin zu beziehen, da man dieses in bedeutend kürzerer Zeit wiederzufinden erwarten mußte. Allerdings wurde später während dreimonatlicher weiterer Beobachtung des Tieres niemals wieder eine Gallenfarbstoffausscheidung im Harne gefunden. Bei einem zweiten in völlig analoger Weise angelegten Versuche benutzte ich die doppelte Bilirubinmenge. Es gelang mir indessen nicht, jemals im Urine Bilirubin, Urobilin oder Vermehrung des Urobilinogens festzustellen, so daß vielleicht Kaninchen als ungeeignet für diese Versuche anzusehen sind; allerdings sollen Haemopyrrolinjektionen bei Kaninchen mit besserem Erfolge gemacht worden sein; doch handelte es sich wohl um größere Mengen. Aber etwas war mir aus diesen Versuchen doch erwiesen worden, nämlich die Unschädlichkeit des Experimentes, da im Allgemeinbefinden der Tiere keinerlei Veränderung eingetreten war. So konnte ich getrost das Verfahren auf den Menschen übertragen.

Zunächst benutzte ich zu dem Zwecke einen Patienten, der an Oesophaguscarcinom mit fast impermeabler Stenose litt. Selbstverständlich war der Urin lange Zeit kontrolliert und hatte sich frei von den in Frage kommenden Stoffen erwiesen. (Ebenso war der Urin aller weiteren zur Benutzung gelangenden Patienten beobachtet und untersucht worden.) Eine Lebermetastase war nicht anzunehmen, Ikterus bestand nicht. Am zweiten Tage nach der Injektion der Bilirubinlösung in eine Armvene konnte ich im Harne Spuren von Bilirubin nachweisen. Urobilin und Vermehrung des Urobilinogens fehlten. Am ersten Tage war leider

die Untersuchung nicht möglich, da Patient trotz aller Vorsichtsmaßregeln unter sich ließ und die Urinausscheidung sowieso nur gering war. Irgendeine Reaktion des Körpers auf die Injektion, etwa in Fieber, Schüttelfrösten, schlechter Beeinflussung des Pulses, Ikterus war nicht eingetreten. Am dritten Tage kam der Patient zum Exitus. In dem in der Blase befindlichen Urin war noch Bilirubin, kein Urobilin enthalten. Die Sektion bestätigte im übrigen, daß die Leber intakt war. Auffallend war eine große Menge ziemlich zähflüssiger, fast schwarzer Galle in der Gallenblase. Ob das im Blute kreisende Bilirubin vielleicht zum Teil von der Leber zurückgehalten wurde und so die Pleiochromie der Galle veranlaßt hatte, oder ob es sich um einen rein zufälligen Befund handelte, läßt sich natürlich nicht sagen.

Da ein Ikterus nach der Injektion nicht aufgetreten war, wurde in den weiteren drei Fällen eine Dosis von vier und fünf Zentigramm Bilirubin verwandt. Auch hierbei entstand kein Ikterus, höchstens ein dicht um die Injektionsstelle begrenzter. Alle drei Patienten waren wegen Gonorrhoe in Behandlung. Bei dem ersten wurde noch einmal eine intravenöse Injektion gemacht. Innerhalb von 24 Stunden fand ich im Urin Bilirubin, auch am übernächsten Tage nach der Injektion noch im Morgenurin, aber wieder kein Urobilin und keine Vermehrung des Urobilinogens.

In den beiden letzten Fällen machte ich subkutane Injektionen. Es fand sich übereinstimmend nach ca. 36 Stunden und den ganzen nächsten Tag mehr oder

weniger anhaltend Bilirubin im Harne bei Fehlen von Urobilin und Vermehrung des Urobilinogens.

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß Bilirubin, in den Kreislauf gebracht, keine Reduktion erfährt, auch dann nicht, wenn es erst im Gewebe deponiert und dann allmählich resorbiert wird, sondern daß es unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird. Sie bieten somit einen weiteren Beweis gegen die haematogene und histogene Theorie der Urobilinurie. Der Versuch bestätigt ferner die Behauptung, daß die bei bestehendem Ikterus etwa auftretende Urobilinurie nicht auf das im Gewebe lagernde Bilirubin zurückgeführt werden kann, sondern daß sie nur durch die Gallenstauung als sekundäres Symptom erklärbar ist, wie dies oben ausführlich auseinandergesetzt worden ist.

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse:

1. Von den über das Entstehen der Urobilinurie aufgestellten Theorien hat die intestinale inklusive der cholangiogenen die größte Wahrscheinlichkeit für sich.
2. Der beobachtete Fall von spontaner Urobilinurie findet in der cholangiogenen Auffassung die beste Erklärungsmöglichkeit.
3. Das Steigen und Fallen des Urobilingehaltes in Faeces und Urin steht in keinem prozentualen Verhältnis zu einander.
4. Obstipation von geringer Dauer hat keine Urobilinvermehrung weder im Urin noch in den Faeces zur Folge.

5. Eiweißreiche (Fleisch)kost bedingt Vermehrung, eiweißarme Verminderung des Urobilins in Urin und Faeces.
6. Bilirubineingabe bringt Urobilinvermehrung in den Faeces, nicht aber im Urin hervor.
7. Bilirubin intravenös oder subkutan appliziert wird nicht in Urobilin verwandelt, sondern unverändert durch die Nieren ausgeschieden.

Literatur.

F. Fischler: Zur Urobilinfrage. Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 47.

Derselbe: Zur Frage der Urobilinentstehung. Deutsche Medizin. Wochenschr. 1908, Nr. 20.

Derselbe: Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Habilitationsschrift. Heidelberg 1906.

F. Schmidt: Beitrag zur Kenntnis der Urobilinurie. Arch. für exper. Path. u. Pharmak., Bd. 56.

G. Fromhold: Über das Verhalten des Urobilins im Kaninchenorganismus. Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53.

D. Gerhardt: Über Urobilin. Ztschr. f. klin. Medizin, Bd. 32.

Derselbe: Die Pathogenese des Ikterus. Münch. Med. Wochenschr. 1905, Nr. 19.

Derselbe: Zur Pathogenese des Ikterus. Verhandl. d. 15. Kongr. für innere Medizin.

Biffi: Risultati sperimentali ed osservazione sulla urobilinuria e sulla colluria. Bull. Sci. Med. 1907. Nach Referat im Biochem. Centralblatt 1908, Bd. 7.

Fr. Müller: Über Ikterus. Nach einem Vortrag in der med. Abtlg. der Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur. 15. Jan. 1892.

W. Hildebrandt: Urobilinurie und Ikterus. Ztschr. für klin. Medizin, Bd. 59.

Derselbe: Zur Urobilinfrage. Deutsche Med. Wochenschr. 1908, Nr. 12.

Derselbe: Zur Frage der Urobilinentstehung. Ebd. 1908, Nr. 50.

Derselbe: Über Vorkommen und Bedeutung des Urobilins. Münch. Med. Wochenschr. 1909, Nr. 14 u. 15.

S. Abramow: Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Virchows Arch. Bd. 181, 1905.

H. Eppinger: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Gallenkapillaren mit Berücksichtigung der Pathogenese des Ikterus. Zieglers Beiträge, Bd. 31, 1902.

Derselbe: Weitere Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Ebenda, Bd. 33, 1903.

C. Ferraresi: Ricerche sui pigmenti placentali. Boll. della Soc. Eustach. 1906, Bd. 3. Nach Referat im Biochem. Centralblatt, Bd. 5, 1906/7.

A. Gilbert und M. Herrscher: Recherches sur la stercobiline (urobiline fecale); sur la formation de la stercobiline dans l'intestin. Soc. biol. Bd. 63.

Ad. Schmidt: Über Hydrobilirubinbildung im Organismus unter normalen Verhältnissen. Verhandl. des Kongresses für innere Medizin, 1895.

Biffi: Zum Nachweis des Bilirubins im menschlichen Blute. Fol. haem. 1906. Nach Referat im Biochem. Centralblatt, Bd. 5, 1906/7.

E. Salkowski: Über den Nachweis von Urobilin und Bilirubin nebeneinander im Dünndarminhalt. Path. chem. Mitteilungen. Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Berlin 1906.

F. A. Steensma: Über die Untersuchung der Faeces auf Urobilin. Nederl. Tydschr. v. Gencesk, 1907, Bd. 1. Nach Referat im Biochem. Centralbl. 1907, Bd. 6.

Derselbe: Über das Auffinden der Gallenfarbstoffe nach Huppert-Salkowski und die Untersuchung der Gallensteine. Ebenda nach Referat ebenda.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Emil Hermann Pein, wurde am 25. Januar 1885 zu Berlin geboren als Sohn des Kaufmanns Emil Pein und seiner Gemahlin Johanna geb. Securius. Nach Vollendung des 6. Lebensjahres wurde ich auf die Vorschule des Leibniz-Gymnasiums in Berlin aufgenommen. Nach drei Jahren kam ich auf das Gymnasium selbst und bestand auf dieser Anstalt im September 1903 die Reifeprüfung.

Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin, zunächst an der Berliner Universität. Hier bestand ich die ärztliche Vorprüfung am Schlusse des fünften Semesters am 7. März 1906. Während des sechsten Semesters genügte ich meiner Militärpflicht. Während des achten Semesters studierte ich in Marburg. Während der beiden letzten in Halle. Hier bestand ich am 25. März 1909 das Staatsexamen.

Als Medizinalpraktikant war ich zunächst vier Monate an der medizinischen Klinik in Halle (Prof. Dr. Schmidt), während der übrigen Zeit an der dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin (Prof. Dr. Buschke) beschäftigt.

Die vorstehende Arbeit wurde im Dezember 1909 von einer hohen Medizinischen Fakultät der Universität Halle als Doktor-Dissertation angenommen. Am 18. Dezember 1909 bestand ich das Colloquium zur Doktorprüfung in Ohren-, Nervenheilkunde und Pathologie.

Am 26. März 1910 erhielt ich die ärztliche Approbation.

Während meines Studiums hörte ich Vorlesungen resp. Kliniken folgender Professoren und Dozenten:

In Berlin: Waldeyer, Hans Virchow, Mendel, Hertwig, Harries, Warburg, Wagener, Lasson, Engelmann, Thierfelder, Oestreich, de la Camp, Ewald, Liebreich, Henkel, Sonnenburg, Albu, Lesser, Lassar, Straßmann, Hildebrand, v. Bergmann, Senator, Kraus.

In Marburg: Ahlfeldt, Ostmann, Brauer, v. Behring, Bonhoff, Benecke, Küttner, Danielsen.

In Halle: Veit, v. Bramann, Schwartze, Adolf Schmidt, Schmidt-Rimpler, Eberth, Anton, Harnack, C. Fränkel, Stoeltzner, Schulz, Haasler, Freese und Fromme.

Während der Ferien in den klinischen Semestern volontierte ich meist in Kliniken oder Privatkrankenanstalten. Bei solcher Gelegenheit konnte ich den oben beschriebenen Fall in der Hallenser medizinischen Poliklinik beobachten. Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Adolf Schmidt meinen besten Dank aussprechen für die Anregung zu der Arbeit, zu der er mir in liebenswürdiger Weise Material und einen Teil der in seinem Privatbesitze befindlichen Literatur zur Verfügung stellte.